



TITLE:

生体分子ネットワークの数理モデリングとベイズパラメータ推定法の研究(Digest_要約)

AUTHOR(S):

村上, 陽平

CITATION:

村上, 陽平. 生体分子ネットワークの数理モデリングとベイズパラメータ推定法の研究. 京都大学, 2014, 博士(理学)

ISSUE DATE:

2014-03-24

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k18120>

RIGHT:

学位規則第9条第2項により要約公開; 許諾条件により本文は2015-03-01に公開

生体分子ネットワークの数理モデリングと ベイズパラメータ推定法の研究

村上 陽平

序論

生命現象を理解し、新たな実験結果を予測するための方法として、数理モデルを用いた数理モデリングがある。数理モデルは、現実世界で起こる現象やその現象を生み出す機構を、数式を用いて記述・表現したものである。数理モデルは情報の縮約によって現象を理解しやすくし、完全ではないにせよ現象の予測も可能にしてくれる。本研究では、生体分子ネットワークの数理モデル構築の際に、値が実験的に決まっていないパラメータ値を推定する方法であるベイズパラメータ推定法と、その計算アルゴリズムの研究を行った(第1章)。また、数理モデリングによる生命現象の解析と理解の例として、癌抑制遺伝子 p53 による細胞運命決定機構に関する数理モデリングを行った(第2章)。

第1章 数理モデルのベイズパラメータ推定法

1.1 背景と目的

生体分子ネットワークの数理モデリング研究の際にしばしば問題となるのは、値が実験的に決定されていない酵素反応速度定数などのパラメータが、構築した数理モデル中に含まれることである。そのような場合の対処法として、既知の実験結果を再現できるように未知のパラメータ値を推定する方法がある。本研究では、ベイズの式を用いて既知の実験結果を再現するように未知パラメータを推定するベイズパラメータ推定法と、その計算アルゴリズムの研究を行った。

1.2 ベイズパラメータ推定法

パラメータ推定に用いる実験データのうち、ベイズアプローチによる取り扱いがある程度既に確立されている時系列データだけでなく、ヒストグラムデータや分岐の存在を示唆する情報を取り扱うための方法(ベイズの式)を新たに考案した。

1.3 事後分布の計算アルゴリズム

考案したベイズの式の事後分布からのパラメータサンプリングアルゴリズムとして、マルコフ連鎖モンテカルロ法とポピュレーション型モンテカルロ法に実装した。特にポピュレーション型モンテカルロ法では、従来統計力学分野で用いられてきたアルゴリズムを、ベイズ事後分布のみならず一般の確率分布にも適用できるように改変した。

1.4 数理モデル

考案した方法と計算アルゴリズムを、新たに導入した 1 転写因子モデルと既存のカスパーゼカスケードモデルの二つの数理モデルに適用し、有効性のテストを行った。新たに導入した 1 転写因子モデルでは、はじめにパラメータ推定の答えとなるパラメータ値を設定して、その値の下でヒストグラムデータ、時系列データ、分岐情報を生成した。生成したデータ・情報を用いて、考案した方法と計算アルゴリズムによって答えのパラメータ値を推定できるかどうかテストを行った。既存のカスパーゼカスケードモデルでは、モデルが元来持つ分岐情報に加えて、実験で得られているヒストグラムデータを利用してパラメータ推定を行った。推定対象のパラメータは、カスパーゼカスケードの特徴的なネットワーク構造である、インプリシットポジティブフィードバックに関わるパラメータとした。特に、その中で実験的に値のわかっているパラメータ値を推定できるかどうかテストを行った。

1.5 結果と考察

両テストモデルにおいて、本研究で考案した方法によってヒストグラムデータや分岐の存在を示唆する情報を取り扱えるようになったため、正しいパラメータ値をより高い信用性で推定することが可能になることを確認した。計算アルゴリズムの違いは、それらのパラメータ推定結果に影響を与えなかった。さらに既存のカスパーゼカスケードモデルについては、ベイズ事後分布を構成するパラメータデータを用いて信用区間や相関係数の計算を行うことで、インプリシットポジティブフィードバックの解析を行うことができた。また、ベイズ事後分布を構成するパラメータデータを用いて、タンパク質量の増減がカスパーゼカスケードの特徴的な性質である caspase-3 の双安定性にどのような影響を与えるか予測することができた。

1.6 まとめ

考案した方法と計算アルゴリズムのパラメータ推定における有効性を確認することができた。また、パラメータ推定過程で計算するベイズ事後分布を構成するパラメータを用いてシステム解析や予測を行うことができた。本研究で考案した方法を、パラメータ推定だけでなくモデル選択にも適用できるようにすることが、今後の課題である。

第 2 章 p53 パルスによる細胞運命決定の数理モデリング

2.1 背景と目的

ガンマ線照射による DNA ダメージによって、癌抑制遺伝子産物 p53 の離散的なパルス様の濃度変化が個々の細胞レベルで観測されることが知られている。このとき、個々の p53 パルスサイズ(幅・高さ・パルス間間隔)はパルスごとに異なるが、それらの平均値は DNA ダメージ量に依存せず、p53 パルスの数だけが DNA ダメージによって増加すると考えられている。これらをふまえて、p53 パルス数が多ければ細胞はアポトーシスを起こし、少なけ

れば生存するという、“細胞が p53 パルスの数を数えて生死を決定する”という仮説が提案されている。この仮説の下でこれまでに行われた数理モデルによる研究では、個々の p53 パルスごとのサイズの変動が考慮されていなかったため、発生した p53 パルスの数によって細胞の運命は厳密に決まっていた。しかし、p53 パルスのサイズは変動するため、p53 パルスの数に応じた厳密な生死の決定は困難であると考えられる。そこで本研究では、数理モデリングによって p53 パルスサイズの変動が厳密な生死の決定に与える影響を調べた。また、そのような厳密さを制御する要因と、その理由について調べた。

2.2 数理モデル

本研究では数理モデルとして、アポトーシスシグナル伝達経路のミトコンドリアにおける Bel-2 ファミリータンパク質の相互作用を記述した、既存の“Bax 活性化スイッチモデル”を採用した。乱数を用いて実験データに基づいたサイズ変動をする p53 パルスを生成し、数理モデルへの入力刺激とした。

2.3 結果と考察

シミュレーションの結果、p53 パルスサイズが変動することで、パルス数に応じた厳密な生死の決定が困難になった。また、p53 によるアポトーシス促進因子 PUMA の転写活性化過程の協同性が、厳密な生死の決定に影響を与える要因であることを確認した。特に転写活性化過程の協同性が大きいほど、厳密な生死の決定が困難になるという傾向がみられた。その理由として、PUMA 転写活性化過程の協同性が大きいほど、PUMA 発現レベルが大きく変動するためであることを突き止めた。

2.4 まとめ

実験的に観測されているパルスサイズの変動を考慮すると、転写活性化過程の協同性が大きいほど厳密な生死の決定が困難になることを確認できた。また、p53 パルスによる生死決定の厳密さを制御する要因として、p53 による PUMA 転写活性化過程の協同性を突き止め、その理由も明らかにすることができた。しかし、このような要因は 1 つであるとは限らないため、第 1 章のベイズパラメータ推定法の事後分布を用いた解析法などを利用して、他の要因についても検討する必要があると考えられる。